

## ОТЗЫВ

на автореферат диссертации Колевой Ларисы  
по теме «Эритроциты-биореакторы для утилизации из кровотока  
низкомолекулярных метаболитов», представленной на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика

Разработка эритроцитов-переносчиков лекарственных препаратов является одним из перспективных направлений современной фармакологии. Лекарственное вещество, помещенное в эритроцит, может циркулировать вместе с клеткой в кровотоке длительное время, не подвергаясь при этом быстрой деградации или выведению. Особый интерес при этом вызывает возможность встраивания в эритроцит ферментов или ферментных систем, которые могли бы осуществлять реакции с метаболитами, способными проникать через липидную мембрану. Эти ферменты, являясь, по сути, «чужими» для эритроцита, незначительно влияют на его общий метаболизм, однако способны внести значительный вклад в переработку или утилизацию ненужных или вредных веществ, а также выступить в роли носителей ферментативных лекарственных препаратов. Работы в этой области активно ведутся и в нашей стране, и за рубежом. Во Франции подобные системы компании Erytech Pharma в течение ряда лет проходят клинические испытания.

Работа Л. Колевой посвящена разработке эритроцитов-биореакторов, способных удалять из плазмы аммоний и аспарагин. Эритроциты-биореакторы удаляющие из плазмы аспарагин, содержат фермент - аспарагиназу, а эритроциты, способные удалять из кровотока аммоний (аммоциты), содержат одновременно два включенных фермента – глутаматдегидрогеназу и аланинаминотрансферазу.

Фермент аспарагиназа – важнейший лекарственный препарат, входящий в большинство протоколов лечения различных лейкозов. Однако, его применение осложняется особенностями фармакодинамики – быстрое выведение – и наличием серьёзных побочных явлений, таких как гиперчувствительность. Всё вместе делает этот препарат хорошим кандидатом на включение в эритроциты-биореакторы.

Повышение концентрации аммония в крови является опасным осложнением многих патологических состояний, связанных с дефицитами ферментов цикла мочевины, а также острыми и хроническими патологиями печени, особенно на фоне хронической печёночной недостаточности. Аммоний обладает высокой нейротоксичностью, и повышение его концентрации может вызвать у пациента кому и смерть. Однако, современные медикаментозные подходы к снижению уровня аммония в крови не являются достаточно эффективными. Ранее было показано, что эффективное снижение аммония может быть достигнуто применением двух ферментов – ГДГ и АЛТ, которые могут быть одновременно встроены в эритроцит. При этом технология получения таких эритроцитов-биореакторов предоставляет возможность использования ферментов из различных источников, в том числе, микроорганизмов, где активность этих ферментов значительно выше, чем у человека.

Перед автором работы стояли задачи самого разного плана – биохимического, технологического, клинического. В процессе выполнения исследования автору пришлось выбрать оптимальный метод введения аспарагиназы в эритроциты, разработать автоматическое устройство для получения создания эритроцитов-биореакторов в условиях, обеспечивающих безопасность

дальнейшего клинического применения, исследовать свойства эритроцитов-биореакторов с аспарагиназой, провести клинические испытания эритроцитов с аспарагиназой, а также исследование фармакокинетики и фармакодинамики этих эритроцитов у пациентов с острым лейкозом.

Тем же методом автором были получены аммоциты, исследованы их свойства при хранении, проанализирована способность их способности к утилизации аммония в условиях *in vitro*.

Все указанные задачи были полностью выполнены автором – Колевой Л.

Работа в целом выполнена на высоком современном научном уровне. Все выводы обоснованы и подтверждены в прямых экспериментах.

Актуальность темы и научная новизна диссертации не вызывают сомнений, а полученные выводы полностью соответствуют поставленным в работе задачам.

Полагаю, что диссертационная работа Л. Колевой полностью соответствует требованиям п. 9 и 14 положения «О порядке присуждения ученых степеней» (утверждено Постановлением Правительства РФ N 842 от 24.09.2013 г.; в редакции Постановления Правительства РФ от 18.03.2023 года), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Л. Колева заслуживает присвоения ученой степени кандидата биологических наук по специальности 1.5.2. Биофизика.

Кандидат физико-математических наук,  
доцент кафедры медицинской физики  
физического факультета МГУ  
имени М. В. Ломоносова  
21.05.2023

Бутылин Андрей Александрович



Подпись Бутылина Андрея Александровича заверяю,

Заведующая канцелярией  
физического факультета  
МГУ имени М. В. Ломоносова

---

Федеральное государственное бюджетное  
образовательное учреждение высшего  
образования «Московский государственный  
университет имени М.В. Ломоносова»  
Адрес: 119991, Москва, Ленинские горы, д. 1  
Тел: +7 (495) 939-10-00, [www.msu.ru](http://www.msu.ru)  
e-mail: [butybuty@yandex.ru](mailto:butybuty@yandex.ru)